



TITLE:

<綜説>実験的肺癌：その歴史と現況

AUTHOR(S):

安平, 公夫

CITATION:

安平, 公夫. <綜説>実験的肺癌：その歴史と現況. 京都大學結核研究所紀要 1967, 15(2): 59-69

ISSUE DATE:

1967-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51800>

RIGHT:

京 都 大 学
結 核 研 究 所 紀 要

第15巻 第2号

綜 説

実験的肺癌——その歴史と現況——

京都大学結核研究所病理部

教授 安 平 公 夫*

1. Tar 癌

山極・市川(1915)の兎皮膚における発癌実験の成功に刺戟されて、Dreifuss and Block (1922) は coal tar の頻回塗布をマウスの皮膚において試みた。これら実験動物の剖検に際して彼等は、原発性と思われる多数の肺腫瘍例に遭遇し、組織学的にこれらが adenoma であることを明らかにした。これが実験的に作成された肺癌の最初の報告である。この成績は Murphy and Sturm (1925) の組織的な実験で確認され、Lynch (1926, 27), Bonne (1927), Schabad (1929) 等もその事実を確めた。一方 Möller (1924) は同様の実験をラットにおいて行なった。即ち彼は生後15日のラットに tar の塗布を開始し、300日以上生存した動物の全例(6匹)に、肺に少数の微小結節を発見し、組織学的にこれらが squamous carcinomata であることを報告した。同じくラットで tar の塗布を試みた Bonne (1927) の実験では、20例中の1例に Möller の認めたと同様の剝離細胞癌の微小結節を見出した。其後 Watson (1931) も同じ実験を行って、4/11に肺癌の発生(雄では扁平上皮癌)を認めている。

以上のように実験的肺癌の作成は、その試み

の当初より、既にマウスでは腺腫乃至腺癌が、ラットでは扁平上皮癌が現れるという、大略の方向が定められた。

2. 化学発癌剤の使用

発癌実験の第2期は、1:2:5:6-dibenzanthracene (DBA) の発見(1930)に始る発癌物質探求の時代である。tar 中の発癌作用物質の分析は、主として Kennaway 其他イギリスの学者によって行なわれ、強力な発癌剤 DBA, 20-methylcholanthrene (MC), 3:4-benzpyrene (BP) 等の発見として実を結んだ。薬剤効果の検定は主としてマウスで行なわれており、これらの物質の適用で肺にも多発生の腫瘍が現れることが、多数の実験成績を通じて明かにされている。Andervont (1934-41), Lynch (1935), Schabad (1935), Magnus (1939), Schimkin (1940), Heston (1940) 等枚挙に暇がないが、その中でも Andervont の数次に亘る研究は殊に広範で、これら発癌剤に対するマウスの各系統の感受性、性別差、薬剤量と発癌との関係、

* Kimio YASUHIRA, Chairman, Professor,
Department of Pathology, Tuberculosis
Research Institute, Kyoto University

また形成された肺病巣の組織学的検索とその組織発生に対する考察等、あらゆる問題が取扱われている。

マウスに肺腫瘍を起させる特異な発癌剤として chinon 類と urethane とを挙げることが出来る。chinon 及び naphtochinon による発癌実験は、滝沢及びその門下 (1940, 1941, 1942) によって行われた。これらの薬剤を塗布すると、マウスで局所の皮膚に癌腫が発生する。肺にも原発性の腫瘍が出来、組織学的には adenoma であった。parabenzochinon による研究は滝沢及び杉下 (1950, 1952, 1956) によって行なわれ、後に Mori (1961) は 4-nitrochinoline mono-oxide (4-NQO) でも肺癌を発することを明らかにした。これに関連した研究の一つとして、岸沢 (1957)、蟹沢 (1962) は肺癌が、parabenzochinon の吸入によっても誘導されると報じている。

ethyl carbamate (urethane) による肺腫瘍の発生は、先づ Nettleship and Henshaw (1943) によって発見された。即ち麻酔量の urethane を注射された C3H マウスでは、明らかに肺の腺腫が多発した。続いて Henshaw and Meyer (1944) は、A系マウスでも同様の結果が得られること、また使用した薬剤量と発癌率との関係を明かにした成績を発表した。其後 urethane に関して多数の研究が行なわれたが、中でも Larsen (1947) の報告は、本剤の胎盤通過を明らかにして注目された。

Law (1941) の実験では、Na-deoxycholate, cholic acid をA系マウスに静注して、6ヶ月後 16/20 に肺腫瘍が現われた。このとき対照群では 18/38 の発癌故、多少とも実験群に腫瘍が多発したと言ひ得るであろう。Heston (1949) は nitrogen mustard 亦は sulfur mustard で、Schimkin (1954) は triethylene-imino-s-triazine (TEM) で肺腫瘍の起ること、また Rore et al (1958) は creosote の塗布で肺に、Mori and Yasuno (1959) は isonicotinic acid hydrazide (INH) の飼食で肺に、何れも腫瘍または腫瘍性増殖を認めている。

古来発癌物質の二大系統として、tar 及びこ

れに由来する環状炭化水素系と共に, scharlach red, Suddan III 等のアゾ色素系が知られている。これらのアゾ色素に関しては、19世紀既にその上皮増殖作用が注目され、その故に屢々発癌実験も行われたが成功しなかった。結局我国において o-amino-azo-toluene (OAT), 更に butter yellow の飼食により、ラットの肝に癌が起ることが証明され、更に 2-amino-2-acetyl-amino-fluorene (AAF) の発癌性が知られるようになって、この方面での研究の方向が定まったのである。これらの研究の途上において、Morosenskaya (1938), Andervont (1939)²⁾ は OAT 負荷ラットにおいて肝癌と共に肺に adenoma の起ることを発表し、Bielschowsky (1944) や Orr (1947) らは AAF, Zak et al (1960) は aminofluorene 経口投与時に、同じく肺腫瘍の発生することを報告した。尚 AAF は Klein (1959) によってマウスにも試みられ、同様に肺に adenoma の起ることが知られている。

ラットに投与して、その肺に扁平上皮癌を起す作用のある他の薬剤として、nitrosamine, 4-NQO, diazomethane 等がある。nitrosamine に関しては、Argus and Hock-Ligeti (1961) は扁平上皮癌を生ずると言い、Druckery and Pressmann (1962) は出来た腫瘍は肺胞上皮腫であったという。Mori (1961, 1963) によって報じられた 4-NQO による発癌は、薬剤の皮下注射でも皮膚塗布でもみられるが、肺には adenoma と共に、低い率ながら扁平上皮癌が発生する。diazomethane による肺癌の発生は、Schoenthal and Magie (1962) によって報じられたものである。

3 動物の薬剤感受性

tar や化学発癌剤で誘導される肺癌の発生は、用いた動物の種または系によって難易があり、それが動物の肺癌自然発生率と関係することが、発癌実験の比較的初期において既に明らかとなっていた。中でも Andervont (1934-41) や Schimkin (1940) は、DBA, MC 等を使用して、マウスの多数の系統間で肺腫瘍の発生率を検索した。DBA を使用した Lynch (1935)

の実験では、自然発生の肺癌の多い Bagg 系は、その皮下注射で高率に肺癌が誘導され、自然発癌の低い 1104, 5, 62 等の系統では、誘導される肺癌の率も低かった。しかし DBA による注射局所での腫瘍の発生は、これらの動物間で大差をみななかった。

多少とも遺伝学的な方法を、肺癌発生実験に導入しようという試みが、すでに Lynch(1926)の研究に現われている。即ち彼の実験では、高発癌系の Bagg (自然肺癌発生率 37.04 %)と低発癌系の 1194(自然発生 6.73%)とに tar の塗布が行なわれ、各々 85% 及び 22% の率で肺腫瘍が得られたが、この両種の一代雑種 F_1 では、tar による肺癌は 79%, またこの F_1 と Bagg 及び 1194 との還元雑種では、名々 81%, 37% の肺癌発生率が確かめられた。同様の実験が Bittner (1938) によって、A と C57BL の間で行なわれ、Lynch (1940) 自身も後に Swiss-8 と 1194 とで実験を繰返し、Heston (1940, 1942) は DBA の皮下注射で、A と L, また A と N, W との組合せで同じ結果を確認した。其後も Deringer and Heston (1953, 54, 55) は、同様の遺伝学的な方法で、マウス純系の発癌剤に対する感受性の解析を行なっている。

Schabad (1929) の研究では、tar 塗布という手段を使用して、薬剤高感受性のマウスの系を得ようとする試みがなされている。即ち tar 塗布で発癌 (20.6%) した担癌動物より得た 2 代、3 代の off spring は、tar による発癌率が約 50 % にまで増加した。同じ試みが Strong (1948) 其他によっても行われ、このような意図が一つには、マウスの近交系創設に貢献することにもなってきたのである。現在では、肺癌の高発系として A 系が、低発系として C₅₇BL や L 系が、比較的好んで用いられている。

ラットはマウスに比し、肺腫瘍の自然発生が極めて稀であると言われてきた。例えば、McCoy (1906) が Federal Plaque Laboratory で行った約 10 万匹に及ぶ野鼠の剖検で、103 例の腫瘍を発見したが、その多くは皮下及び肝、腎等の腫瘍であって、肺には全く腫瘍を認めなかった。Möller (1924) が Fibiger Laboratory

で行なった同様の調査でも、肺腫瘍の自然発生をみななかったと述べている。彼はまたその報告で、Wooley and Wherry の同様の調査に触れている。これら野鼠の調査で得られた成績は、今では多少訂正を要するものがあるとされているが、しかしラットの肺に自然発癌の少い事実は、昔も今も変わらない。

ラットの純系化はマウスにおける程容易でない。しかし Lewis and King (1946) は、得られた 15 系のラットに対し、DBA 其他の発癌剤の皮下投与を試みた。これらの動物で注射局所での腫瘍発生率に大差をみななかったにも拘らず、King 系のみに肺腫瘍が発生し、Wister を含む他の系では、何れも肺に変化をみななかった。Schimkin (1955) の記載では、1941 年に行なった彼の実験で、Wister, Columbia, Buffalo 各系ラットに MC の 5mg を静注し、Buffalo においてのみ肺腫瘍が認められたという。

4. 肺癌作成の特殊な方法

a. 吸入法

発癌物質の吸入によって肺癌を起させようとする試みは、環境衛生等の社会的問題とも関連して注目されてきたのであるが、その経過を略 3 つの時期に区別することが出来る。

その第 1 は第二次大戦前、イギリスを中心に石炭塵煙に関心が払われた時代である。Smith (1928) が陰性の成績を得た後に、Campbell (1934, 37, 42, 43) は road dust をマウスに吸入させ、肺胞上皮原発と思われる肺の腫瘍 (adenoma) を得ることに成功した。そしてこれら一連の研究結果より、彼は自然発生の肺腫瘍もまた、発癌物質の吸入による結果であると考えた。Seeling and Benignus (1936) は Buffalo 系のマウス 100 匹に石炭煙を吸入させ、8 例の肺腫瘍を認めたが、対照 50 例からの自然発癌は僅か 1 例に過ぎなかった。McDonald and Woodhouse (1942) は、螢光スペクトルで BP 含有の明らかにされた粉塵を吸入させ、マウスに肺腫瘍発生の増加することを認めている。

第 2 は煙草発癌が注目をあびた戦後の時代である。既に早く Lorenz et al (1943) は、煙草の煙に A 系マウスを露したが、対照に比べてそ

の肺腫瘍発生に増加がみられないと発表した。Essenberg (1952) の実験では、紙巻煙草煙を1年間同じくA系マウスに吸入させ21/23に肺腫瘍が発生し、対照の19/32より明らかにその発生率が高かった。最近 Leuchtenberg et al (1960) も231匹の雌CF1マウスで同様の実験を試みた。そして実験群の動物でadenomaの発生を認めたが、その発生率は対照群のそれに異ならず、唯年令因子の介在が有意の差を示すに過ぎなかった。以上の様に同じ煙草発癌の実験でも、煙草tarによる皮膚発癌の成功に比べれば、煙草煙吸入による肺癌発生を検証は、未だ十分な成績を収めていないということが出来るであろう。

吸入実験の第3は、自動車の排気ガスに注意が向けられてきた最近のことである。Hoffmann (1964) は Detroit 市週辺で空中塵を集め、その acetone 溶液をマウスに塗布し、9ヶ月後にはその23/30に皮膚乳嘴腫の発生を、更に3ヶ月後には10例の癌性転化を検出した。また最近現れた Anderson et al (1966) の報告では、自動車排気ガスを分析し、そのうち3-nitro-3-hexene を含む nitro-olefin 類に発癌作用のあること発表し、公害に対する世論の注意を喚起した。

以上の他に我国で行なわれた吸入実験として、岸沢 (1957) 及び蟹沢 (1962) の parabenzoquinone (PBQ) によるマウスでの実験がある。前者では雑系、後者ではA系のマウスを使用して、2ケ年に亘るPBQの吸入が行われたが、自然発生する腺腫の他に、何れも10%弱の発生率で肺癌を認めたと報じている。

b. 肺挿入法

マウスでは、実験的に肺の扁平上皮癌を起すことは極めて困難だが、Andervont (1937, 1939) は DBA に漬した糸を手術的に肺に挿入し、adenoma と共に扁平上皮癌を作ること成功した。Schimkin (1939) は olive 油に混じた MC を気管支内に注入し、A系マウスでadenoma を発生させたと報じている。

一方ラットを使用しての実験では、多数の興味ある成績が報じられた。Valade (1937, 38,

39) は MC を olive 油に混じ、気管支より頻回にラットの肺内に注入した。しかしその実験結果は陰性で、何れの実験でも肺癌の発生をみなかった。其後 Niskanen (1949) は DBA を olive 油に混じ、胸壁を通じて肺内に直接注射を行なうと共に、同時に薬剤の皮下注射をも併用した。その結果、これらの処置動物の6/13に、肺の扁平上皮癌が発生した。これが肺の扁平上皮癌実験発生の、最初の報告である。続いて Kuschner ら (1956) は MC に浸した糸を、また山中 (1960) は MC を混じた pellet を、それぞれラットの肺に手術的に挿入し、何れも扁平上皮癌の発生に成功した。其後 Howell (1961) は DMBA を olive 油に混じ、また Schabad (1962) は DBA を墨汁と共に、気管支内に注入することで、同じく扁平上皮癌を得ることが出来たと報じている。

著者の研究室で永野 (1964) が行った発癌実験は、Freund の adjuvant に混じた MC を、気管を通じて肺内に注入するものである。詳細は後に述べるので省略するが、この方法でラットでは肺に扁平上皮癌を高率に発生する。しかし同じ方法でマウスにおいてはadenomaが多く、ここでも動物種による感受性の差異が明らかに現われた。

c. 経静脈肺抑留法

Lorenz and Andervont (1936) は、炭末に吸着させた発癌性炭化水素を、マウスに静注して肺腫瘍を多発させることに成功した。油性溶液の静注も、同様に発癌剤の肺抑留を結果する。Lorenz et al (1940), Grady and Stewart (1940), Orr (1947) らはこの方法で、何れもA系マウスの肺腫瘍発生率を亢めることが出来た。またMCの静注に先立って、肺に慢性炎症惹起の刺激剤を与えておく方法が、Schimkin and Leiter (1940) によって試みられた。arsenopyrite, chromite, quartz, thorite, uraninite 等を単独で、また他の類似物と共に静注し、1週後にMCの静注を行うと、6ヶ月後には実験マウスの約半数に、肺のadenomaが発生した。

ラットでも同じ意図で実験が行なわれた。

Vorwald et al (1952, 55) の beryllium sulfate aerosol 吸入実験について、鵜沢 (1959) は BeO と MC とを混じて気管内より肺に注入したが、6ヶ月までに動物の 10/42 に肺腫瘍が発生し、その2例は組織学上悪性のものと認められた。BeO と BP との併用では効果がなく、炭末と MC との併用では 1/20 に良性の腫瘍が導かれた。其後 Howell (1961) は olive 油に混じた DMBA をラッテに静注し、4/33 に微小な epidermoid の腫瘍を発生させることが出来たと言ひ、また Stanton (1961) は、実験的に作成した肺の多発性梗塞と発癌剤の血管内投与とを組合せて、高率に上皮性腫瘍を発生させることに成功した。

d. 放射性発癌

Schneeberg 鉱山での経験は、肺における放射性発癌の可能性を明示するものと思われた。しかし Andervont and Schimkin (1940) や Blum (1944) の報告にもみられるように、初期の動物実験は何れも不成功に終わっている。後に Lorenz et al (1946) が、X線の長期全身照射を A系マウスで行なつて (9ヶ月で 2500r), 照射群では77%, 非照射対照群では47%に肺腫瘍発生がみられたことを報告した。これが放射性発癌の肺における成功の始めである。原爆に刺戟されて、戦後放射性物質の発癌性に関する多数の研究が現われたが、肺癌に関しても Kuschner et al (1958), Gotes (1963) らが、内部照射による影響を報告した。前者は放射性物質 pellet の肺挿入手技を使用したか、Ru-Rh 変換で気管支上皮の metaplasia が6日で起り、更に8ヶ月後には扁平上皮癌が誘導されることを明かにし、後者は Co⁶⁰ の肺内注入で、肺扁平上皮癌が 20/190 に、Sr⁹⁰ では adenoma が発生することを報じている。尚 Lisco (1949) は Ce¹⁴⁴ をラッテに吸入させ、その気管支上皮の metaplasia を、更にその悪性化を認めている。

5. 肺癌の組織発生

実験的肺癌の組織発生に対する推論は、既に早く Dreifuss (1922), Murphy and Sturm (1925) の時代より行なわれ、その上皮性組織発生という意見に対しての疑義は殆んどない。

Grady and Stewart (1940) も DMB, MC の皮下注射で作られる肺腫瘍の形態を精しく検討し、これが炎症反応を伴ふ肺胞由来の腫瘍であることを明らかにし、其後にも同様の研究が多数現われた。urethane で起される肺腫瘍は、その発生早期の組織変化の検討に、非常に都合のよい素材である。Rosin (1949) によれば、urethane 投与後4~13日で、既に肺に腺腫様、乳嘴腫様の病巣を作ると言ひ、その肺胞細胞由来を指摘している。Mostofi and Larsen (1950) も urethane 肺腫瘍の肺胞由来を述べている。一方 Mori and Hirafuku (1964) の連続切片による詳細な研究では、肺の adenoma は肺胞起源と思われるが、その腺癌化は既存の adenoma の一局部に起り、その発癌部位には常に末梢気管支が開放することを述べ、末梢気管支上皮発癌の可能性を示唆している。最近 Okada et al (1962) は、電顕を使用する研究を行った。先づ正常の肺胞、気管支構造を明らかにした後に、urethane 腺腫の初期像を追跡し、発癌早期に認められる hyperplastic foci なるものが、osmophilic body 含有という形態学上の事実で同定出来る alveolar wall cell の集合であること、また後に adenoma, adenocarcinoma としてみられる病巣には、alveolar wall cell の他に ciliated または non-ciliated の epithelial cell が含まれていることを証明した。alveolar wall cell を除く後2者は、形態学上各々正常気管支上皮及び終末気管支粘膜上皮に似ているが、その組織発生としては幼若化し、分化潜能を有するに至った肺胞壁細胞の metaplasia を考えている。また林ら (1961) も MC によって起る肺変化を電顕によって検査し、薬剤の気管支注入後100日でみられる腺腫の細胞を、光顕的に大型肺胞細胞と言われるものと同一視しているようである。

一方ラットにおける扁平上皮癌の組織発生は一般に気管支上皮の epidermoid metaplasia に由来するものと考えられてきた。Garshin ら (1931), Shabad (1933)⁶⁷⁾ らは動物実験で気管支上皮の metaplasia を確認し、更に Niskanen (1949), Blacklock (1957), Stanton

(1961), Shabad (1962) らの業績は、何れも扁平上皮癌の前駆として、気管支上皮の epidermoid metaplasia を想定している。年来著者の研究室で行なってきた adjuvant 法による MC の肺注入では、肺胞、末梢気管支を含む肺の末梢部 (MC の到達部) で、注入 2—4 週後に見事な epidermoid の病巣が発生する (1965, 1966)。本病巣は光顕的には末梢気管支を主とし、また肺胞からも発生するもののようである。最近研究室の小原 (1966) は、電顕によって本病巣の組織発生に対する考察を進めているが、病変の中心をなす keratinization を起す細胞は、気管支上皮の纖毛細胞及び肺胞上皮細胞に由来するもののようである。

6. ハムスター、モル、兎、猿での発癌の試み

Porta et al (1958) は Syrian golden hamster で、DMBA、紙巻煙草 tar による肺癌作成実験を試みた。即ちこれらの薬剤を 1% の gelatin colloid に浮遊して、直接気管支に注入した。そして煙草 tar での発癌はみられなかったが、DMBA 亦是これと tar との併用で、注入動物の咽頭部、気管、気管支の粘膜に squamous metaplasia、更に強い acantosis が起り、また動物の一部で carcinoma を発生した (9/41)。このように hamster は、ラットと同様扁平上皮癌を発生させ易い動物である。最近 Saffiotti (1964) は benzpyrene (BP) と酸化鉄とを混じた塵を食塩水に浮遊させ、これを hamster の気管内に注入した。そして 6 ヶ月後には、殆んどすべての処置動物に肺腫瘍を発生させることが出来、更に 3 ヶ月後には、これらの腫瘍は扁平上皮癌、末分化細胞癌として認められたと報じている。

モルは元来発癌抵抗の強い動物とされている。併し大量の発癌剤を使用すれば、これに発癌させることも可能であり、Shimkin and Mider (1941) によれば、20—40mg の MC の皮下注射で、その 29/34 に局所の肉腫が認められた。其後 Heston and Deringer (1952) は、DBA 及び MC を静注して肺にきれいな adenoma を惹起させ、その発生率は strain 2 では 17/51, strain 13 では 15/60 であったと報じ

ている。1923年に発表された木村の報告は、モル及び兎で肺癌発生を試みたものである。即ち気管切開のもとに気管支に挿入したネラトンのカテーテルにより、coal tar を肺内に注入し、140 日後モルではその 1/3 に adenocarcinoma の発生を認めている。これは肺癌発生実験としては見逃し得ないものであるが、実験動物数も少くて、一般の同意を得るに至らなかったものようである。其後 Schabad (1933) が同じ実験を行ったが、肺には adenoma 様の増殖を認めたのみで、肺癌の発生には至らなかった。

兎に対しても木村は同じ実験を行ったが、80 日で処置動物 2 例中の 1 例に、肺に adenoma 様結節を認めたと述べている。其後 Nakano (1930) は coal tar を olive oil または paraffin oil に溶解し、また Simonds and Curtis (1935) はこれを石油に溶解し、共に兎の静脈内に注入した。この実験で Nakano は、160 匹中の 8 匹に肺の carcinomata を、2 匹に adenocarcinoid を、そして 6 匹に初期癌性変化を認めている。しかし Simonds らは数例に、強い気管支上皮増殖を認めたのみで、この増殖も炎症性だと述べている。Burrows and Boyland (1938) も、少数の兎で DBA の気管支注入を試みたが、この実験では肺に変化をみなかった。最近中院 (1960) も MC, PBQ, Au¹⁹⁸ 等の気管支注入を試みて、肺胞上皮、間質に軽い変化を認めたが、腫瘍発生に必要な長期観察を行っていない。Yamamura et al (1966) も兎を用い、MC の頻回塗布を気管に行なって、その上皮の異型増殖と、更に粘膜下への浸潤発育を認めている。

人の肺癌に最も似た実験肺癌を得る目的で、尚少数ではあるが猿が使用され始めている。このうち最近報告せられた Vorwald (1966) の実験はすでに 10 年の経過を追っており、BeO 浮遊液の気管支注入、亦は BeSO₄ の吸入継続で、人間におけるとよく似た肺癌を作り得た。Eristavi et al (1966) は発癌剤の肺注射で、初期の病変を追っており、典型的な adenomatosis が、後に癌化を伴って起るという。

7. 著者らの実験

先づ Wister 及び Sprague-Dawley 系のラットを使用して実験を行なった。実験方法は永野(1964)によって報じられている故に、ここではその詳細は省略する。唯本実験の特徴は、発癌剤 MC を Freund の adjuvant に溶解または懸濁し、経気管的に肺内に注入し、そのまま経過を観察する点にある。処置動物は 100 日前後より死亡し始め、死亡の頻度は 200 日頃最高で、其後漸減して 500 日頃まで継続する。これらの動物の剖検では、注入肺に指頭大よりピンポン球大の腫瘤性病変を見出すが、肉眼的には壊死乾酪様のものが多く、組織学的に扁平上皮癌、殊に大量の角化壊死物質を含有するものが多かった。一部の腫瘍は乳嘴腫様で、ケラチン産生の旺盛な良性の腫瘍の如くで、細胞の浸潤増殖のない、または少ないものであった。腫瘍の残部は線維肉腫であり、胸壁への浸潤傾向を有していた。尚これらの肺腫瘍の組織発生は、扁平上

皮癌においては初期の epidermoid 病巣形成と、これに次ぐ癌性浸潤期と、明らかに 2 相性をもって現われる。その詳細を報ずる暇がないので、茲には第 1 表としてその発癌率を掲げるに止めておく。

マウスにおける同様の実験では、第 2 表に示したように、肺腫瘍の発生極めて少く、その多くは adenoma 亦は adenocarcinoma 残部が線維肉腫であり、扁平上皮癌は極めて少なかった。これに反し造血臓器の腫瘍が多く現れたが、その詳細は別に発表する予定である。

8. 展 望

人癌の増加という臨床的事実を背景に、この 40 年に亘って肺癌を実験的に起そうという努力が重ねられてきて、今では肺癌を作成することは、さして難しいことではない。そして我々の入手し得る範囲での実験用動物では、多少の難易はあっても、何等かの形の肺癌を作成するこ

Table 1 Lung Tumor Production in Rat

| Strain | Group | Pre-treatm. | Intra-pulm. inject. | No. of rat | Tumor | | | | Total |
|----------------|-------|-------------|---------------------|------------|-------|-----|--------|----|-------|
| | | | | | Sa | SCC | Sa-SCC | SP | |
| Wister | I | | MC | 25 | 1 | 6 | | 2 | 9 |
| | II | | MC-TB | 25 | 4 | 6 | 1 | 2 | 13 |
| | III | TB | MC | 25 | 2 | 12 | | | 14 |
| Sprague-Dawley | I | | MC | 50 | 3 | 21 | | 4 | 26 |
| | II | | MC-TB | 50 | 4 | 22 | | 5 | 31 |
| | III | TB | MC | 25 | 2 | 13 | | 2 | 17 |
| | IV | TB | MC-TB | 82 | 4 | 55 | | 5 | 64 |

Table 2 Lung Tumor Production in CF1 Mice

| Pre-treatm. | Intra-pulm. inject. | No. of animals | | Lung tumor | | | | Myeloid Leukemia | Thy-moma Lym-phoma | Pneu-monia & others |
|-------------|---------------------|----------------|-----------|------------|--------|-----|----|------------------|--------------------|---------------------|
| | | Treated | Effective | Sa | Sa-SCC | SCC | Ad | | | |
| TB | MC-TB | 300 | 55 | 7 | 1 | 4 | 8 | 8 | 1 | 26 |
| — | MC-TB | 500 | 92 | 9 | | 1 | 12 | 21 | 10 | 39 |
| TB | — TB | 100 | 19 | | | | 1 | 2 | | 16 |
| — | — TB | 100 | 22 | | | | | 4 | 2 | 16 |
| — | — Oil | 100 | 26 | | | | 1 | 4 | 1 | 20 |

cf. TBHeat killed tubercle bacilli (H37RV)

MC20-methylcholanthrene

SaFibrosarcoma

SCCSquamous cell carcinoma

SPSquamous papilloma

AdAdenoma, adenocarcinoma

とが出来る。しかし現在では、単に肺癌を作成するだけでなく、目的に従って特定の形の癌を誘導しようとする試みがなされている。その第1は人癌を病理組織学的に倣うという試みである。そして腺癌も、扁平上皮癌も、これらを略確実に作成し得る手技を、既に現在我々は所有している。唯末分化細胞癌と呼ばれているものは、これを動物でみることは未だ偶然というに近く、著者らもラットを使用する実験で、これを多少経験している程度である。分化癌の出現が動物種に左右されるように、この末分化癌の実験発生にも特殊な動物と特殊な手技とが要求されるものなのであろうか。

原発性の肺癌が、人では多く単発性に起るという点では、著者らの行なった発癌剤経気管支肺注入法は、これを実験的に模し得ている。更にこの方法による発癌では、癌に先行する肺の化膿性変化をこれに伴う点でも、或種の人の肺癌に似て興味がある。人の肺癌を模倣して、その原発巣の発生、また肺の転移形成までを臨床、病理両面より明らかにした点では、猿を使用する Vorwald の最近の報告が抜群である。しかし費用と時間との制約の中で行われるこの種の実験には自づと限度があるように思われる。

人癌の発生に倣うという点で、発癌剤の吸入を試みる実験は、ハムスターを使用する Saffioti らの最近の業績が勝れており、煙草煙や放射性物質の吸入による発癌の試みも、それが社会問題に直接する点で、見逃し得ない努力である。

病因論的に肺癌を論ずる場合には、発癌剤と動物の感受性の問題を取り上げるべきであろう。肺癌というこの特殊な範疇も、発癌全般に通ずるこれらの問題と相互に裨益し合ってきた点が多い。例えば職業癌の問題では、Schneeberg での経験が放射性発癌の問題提起の源となり得たし、煙や排気ガスによって公害が、一面発癌剤探求の要求をともなっている点である。また肺の特殊な感受性の故に、urethane や INH の如き特殊な発癌剤が注目され、quinone より 4-NQO へと問題が進展して、茲に発癌機構の底に触れるような材料を提供すること

ともなっているのである。

組織発生を論ずる場合には、肺の癌はあくまで肺に足場を求めねばならないし、またその意味で最近の電頭による研究の進展が期待されるのである。しかし発癌機構の研究に肺という組織を用いることの当否は、これとは別に充分考慮されねばならぬであろう。現在まで、この点で肺が他の臓器に優先する成績を示した報告は、urethane を使用する実験の一部を除いては、未だないということが出来るであろう。肺を好発侵襲部位とする或種のウイルスも、その発癌性は他の臓器に現れるという有様で、現在までのところ肺癌におけるウイルス関与の問題は、少なくとも電頭による検索の範囲では、未だ成果をあげていない。

人の肺癌は、それが特殊な内分泌機能を残存する場合があって、最近注目されている話題の一つである。これはその組織発生の上からも、また発癌機構の上からも、生化学的な手段で癌を探る場合の、一つの明瞭な目標となり得る点で面白い。動物の癌においても、おそらく類似の現象が存在することと思われるが、原発性の肺癌の範囲内では、まだその事実を証明していないものようである。

今後発展を期待される研究分野の一つとして、免疫学的な現象を指すことが出来るであろう。肺癌が、その組織に固有の抗原を有するか否かは、未だ臨床的にも、実験的にも明らかになっていない。併し他の臓器癌で既に証明されている腫瘍抗原なるものを、やはり肺の癌でも証明することは、もしそれを志すならば今ではさして難事ではないであろう。ただこの種の抗原が、如何に発癌と、また癌の発育や転移形成と関係するかという点で、それが血管組織を基盤とした肺という特殊な臓器における病変であるという意味で、興味を持たれるのである。

癌の治療の手段としては、現在放射線、化学療法剤、免疫血清の三者が注目されている。その何れを研究するにしても、実験的肺癌をその効果判定の指標とすることに、果して意味があるであろうか。これは全く将来に残された問題であるが、普遍的にその意味を求めるとすれ

ば、レ線による腫瘍の可視性、また担癌組織構造の特異性という点に着目すべきであろう。その他に、urethan 等の特殊な発癌剤の使用によって、容易に、確実に、そして高率に発癌させることが出来る点も、一つの利点として利用出来るかもしれない。

文 献

- 1) Anderson, W. A. D., Deichman, W.E., MacDonald, W.E., Lampe, K.F. & Dressler, I.: 9th Internat. Cancer Cong., Abst. pp. 122 (1966).
- 2) Andervont, H.B.: Public Health Rep., 49 : 620 (1934), 50 : 1211 (1935), 52 : 212 and 304 (1937), 54 : 1512 and 1524 (1939).
- 3) Andervont, H.B.: J. Nat. Cancer Inst., 1 : 225 (1940).
- 4) Andervont, H.B. and Edwards, J.E.: J. Nat. Cancer Inst., 2 : 139 (1941).
- 5) Andervont, H.B. and Shimkin, M.B.: J. Nat. Cancer Inst., 1 : 349 (1940).
- 6) Argus, M.F. and Hoch-Liget, C.: J. Nat. Cancer Inst., 27 : 695 (1961).
- 7) Bilschowsky, F.: Brit. J. Exp. Path., 25 : 1 (1944).
- 8) Bittner, J.J.: Public Health Rep., 53 : 2197 (1938).
- 9) Blacklock, J.W.S.: Brit. J. Cancer, 11 : 181 (1957).
- 10) Blum, H.F.: J. Nat. Cancer Inst., 5 : 89 (1944).
- 11) Bonne, C.: Z. Krebsforsch., 25 : 1 (1929).
- 12) Burrows, H. and Boyland, E.: Amer. J. Cancer, 32 : 367 (1938).
- 13) Campbell, J.A.: Brit. J. Exp. Path., 15 : 287 (1934), 18 : 215 (1937), 23 : 191 (1942).
- 14) Campbell, J.A.: Brit. Med. J., 1 : 179 (1943).
- 15) 中院利彦 : 神戸医大紀要, 18 : 1415 (1960).
- 16) Deringer, M.K. and Heston, W.E.: J. Nat. Cancer Inst., 14 : 127 (1953), 15 : 775 (1954), 16 : 763 (1955).
- 17) Dreifuss, W. und Block, B.: Arch. Dermatol. Syphilis, 140 : 6 (1922).
- 18) Druckery, H. und Pressmann, R.: Naturwissenschaften, 49 : 111 (1962).
- 19) Eristavi, H. D., Gvamichava, A. R., Georgadze, G.E. & Sharashidze, L.K.: 9th Internat. Cancer Cong., Abst. pp. 124 (1966).
- 20) Essenberg, J.M.: Science, 116 : 561 (1952).
- 21) Garschin, W.G. und Pigaff, I.A.: Z. Krebsforsch., 33 : 631 (1931).
- 22) Grady, H.D. and Stewart, H. L.: Amer. J. Path., 16 : 417 (1940).
- 23) Gotes, O.: Amer. J. Path., 36 : 653 (1963).
- 24) 林仲夫, 佐々木正道, 家森武夫 : 日本病理学会誌 50 : 291 (1961).
- 25) Henshaw, P. S. and Meyer, H. L.: J. Nat. Cancer Inst., 4 : 523 (1944).
- 26) Heston, W.E.: J. Nat. Cancer Inst., 1 : 105 (1940), 3 : 69 (1942), 10 : 125 (1949).
- 27) Heston, W.E. and Deringer, M.K.: J. Nat. Cancer Inst., 13 : 705 (1952).
- 28) Hoffmann, D.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 5 : 27 (1964).
- 29) Howell, J.S.: Brit. J. Cancer, 15 : 263 (1961).
- 30) 蟹沢成好 : 日本病理学会誌, 51 : 92 (1962).
- 31) 岸沢文男 : 日本病理学会誌, 46 : 126 (1957).
- 32) Klein, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 101 : 637 (1959).
- 33) Kuschner, M., Laskin, S., Cristofano, E. & Nelson, N.: Proc. Third Natl. Cancer Conf., pp. 485 (1956).
- 34) Kuschner, M., Laskin, S., Nelson, N. & Altschuler, B.: Amer. J. Path., 34 : 554 (1958).
- 35) Larsen, C.D.: J. Nat. Cancer Inst., 8 : 63 (1947).
- 36) Law, L.W.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 47 : 37 (1941).
- 37) Leuchtenberg, R., Leuchtenberg, C., Zebrun, W. & Schaffer, P.: Cancer, 13 : 956 (1960).
- 38) Lewis, M.R. and King, H.D.: Anat. Record, 94 : 25 (1946).
- 39) Lisco, H. and Finkel, M. P.: Fed. Proc., 8 : 360 (1949).
- 40) Lorenz, E. and Andervont, H.B.: Amer. J. Cancer, 26 : 783 (1936).
- 41) Lorenz, E., Heston, W.E., Deringer, M.K. & Eschenbrenner, A. B.: J. Nat. Cancer Inst., 6 : 349 (1946).

- 42) Lotenz, E., Shimkin, M.B. & Stewart, H.L.: J. Nat. Cancer Inst., 1:355 (1940).
- 43) Lorenz, E., Stewart, H. L., Daniel, H. & Nelson, C.V.: Cancer Res., 3:123 (1943).
- 44) Lynch, C.J.: J. Exp. Med., 43:339 (1926), 46:917 (1927).
- 45) Lynch, C.J.: Proc. Exp. Biol. & Med., 33:401 (1935), 43:186 (1940).
- 46) Magnus, H. A.: J. Pathol. & Bacteriol., 49:21 (1939).
- 47) McCoy, G.W.: J. Med. Res., 21:285 (1909).
- 48) McDonald, S. & Woodhouse, D.L.: J. Pathol. Bacteriol., 54:1 (1942).
- 49) Möller, P.: Acta path. et microbiol. Scand., 1:421 (1924).
- 50) Mori, K.: Gann, 52:265 (1961), 53:303 (1962), 54:415 (1963), 55:315 (1964).
- 51) Mori, K. and Hirafuku, I.: Gann, 55:205 (1964).
- 52) Mori, K. and Yasuno, K.: Gann, 50:107 (1959).
- 53) Morosenskaya, L.S.: Arch. sci. biol. (U.S. S.R.), 51:189 (1938).
- 54) Mostofi, F. K. and Larsen, C. D.: J. Nat. Cancer Inst., 11:1187 (1950).
- 55) Murphy, J.B. and Sturm, E.: J. Exp. Med., 42:693 (1925).
- 56) 永野琴子: 京大結研紀要, 13:119 (1964).
- 57) Netteleship, A. and Henshaw, P.S.: J. Nat. Cancer Inst., 4:309 (1943).
- 58) Niskanen, K. O.: Acta path. et microbiol. Scand. Supp., 80:1 (1949).
- 59) 小原幸信, 安平公夫: 第7回日本肺癌学総会講演 (1966).
- 60) Okada, Y., Daido, S. & Ishiko, S.: Acta tuber. Jap., 11:73 (1964).
- 61) Orr, J.W.: Brit. J. Cancer, 1:316 (1947).
- 62) Orr, J. W. and Bilshowsky, F.: Brit. J. Cancer, 1:396 (1947).
- 63) Porta, G.D., Kolb, L. & Shubik, P.: Cancer Res., 18:592 (1958).
- 64) Rore, F.J.C., Bosch, D. & Boutwell, R.K.: Cancer Res., 18:1176 (1958).
- 65) Rosin, A.: Cancer Res., 9:583 (1949).
- 66) Saffiotti, U., Cefis, F., Kolb, L. H. & Grote, M.I.: Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 4:59 (1963).
- 67) Schabad, L. M.: Z. Krebsforsch., 30:24 (1929), 43:1 (1933), 35:154 (1933), 42:295 (1935).
- 68) Schabad, L. M.: J. Nat. Cancer Inst., 28:1305 (1962).
- 69) Schoental, R. and Magee, P. N.: Brit. J. Cancer, 16:92 (1962).
- 70) Seeling, M.G. and Benignus, E. L.: Amer. J. Cancer, 28:96 (1963).
- 71) Shimkin, M. B.: Amer. J. Cancer, 35:538 (1939).
- 72) Shimkin, M.B.: Arch. Path., 29:229 (1940).
- 73) Shimkin, M.B.: Cancer, 7:410 (1954).
- 74) Shimkin, M.B.: Advance in Cancer Res., 3:223 (1955).
- 75) Shimkin, M.B. and Leiter, J.: J. Nat. Cancer Inst., 1:241 (1940).
- 76) Shimkin, M. B. and Mider, G.B.: J. Nat. Cancer Inst., 1:707 (1941).
- 77) Simonds, J.P. and Cutis, J.S.: Arch. Path., 19:287 (1935).
- 78) Smith, R.E.: J. Cancer Res., 12:135 (1928).
- 79) Stanton, M. F. and Blackwell, R.: J. Nat. Cancer Inst., 27:375 (1961).
- 80) Strong, L.C.: Science, 108:688 (1948).
- 81) 杉下正孝: 千葉医学会誌, 28:108 (1952).
- 82) 杉下正孝: 癌, 41:125 (1956).
- 83) 滝沢延次郎: 癌, 34:158(1940), 35:327(1941), 36:218 (1942).
- 84) 滝沢延次郎: 杉下正孝: 癌, 41:125 (1950).
- 85) 鶴沢禎吉: お茶の水医誌, 7:2603 (1959).
- 86) Valade, M. P.: Bull. assoc. franç. étude cancer, 26:452 (1937).
- 87) Valade, M. P.: Amer. J. Cancer, 38:561 (1938).
- 88) Valade, M.P.: Lancet, 1:521 (1939).
- 89) Vorwald, A. J.: 7th Saranac Symposium, Saranac, N.Y., (1952).
- 90) Vorwald, A.J.: 9th Internat. Cancer Cong., Abst. pp. 125 (1966).
- 91) Vorwald, A.J., Pratt, P.C. & Urban, E.J.: Acta unio internat. contra cancrum 11:735 (1955).
- 92) Yamamura, Y., Tsubura, E., Hirao, F. Fu-

- jisawa, T., Masaki S. & Akamatsu, Y.: 9th Internat. Cancer Cong., Abst., pp. 127 (1966).
- 93) 山中豊：大阪大学医学雑誌, 12 : 325 (1960).
- 94) Yasuhira, K.: 9th Internat. Cancer Cong. Abst., pp. 122 (1966).
- 95) 安平公夫, 宗実琴子：第8回肺癌研究会関西支部会講演 (1965).
- 96) 安平公夫, 宗実琴子：第6回肺癌研究会総会講演 (1965).
- 97) Watson, A.P.: J. Pathol. Bacteriol., 34 : 301 (1931).
- 98) Zak, F. G., Holzner, J. H., Singer, E. J. & Popper, H.: Cancer Res., 20 : 96 (1960).
- 〔病理学部門教授就任記念論文, 1967. 1. 31 脱稿〕